



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Académica Profesional de Medicina Veterinaria

**Mastocitoma en caninos, su presentación clínica,
diagnóstico y tratamiento**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Pilar Roxana SOTO ARROYO

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Soto, P. Mastocitoma en caninos, su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento [Tesina]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2007.

CONTENIDO

1. INTRODUCCION	1
2. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....	3
2.1 DEFINICION	3
2.1.1 MASTOCITO	3
2.1.2 MASTOCITOMA.....	5
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	5
2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA	6
• Anamnesis	7
2.4 CLASIFICACION	8
2.4.1 CLASIFICACION DEL MASTOCITOMA EN BASE A SUS CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS (GRADACION)	8
2.4.1.1 Mastocitoma Grado I o bien diferenciado.....	9
2.4.1.2 Mastocitoma Grado II o intermedio	10
2.4.1.3 Mastocitoma Grado III o escasamente diferenciado (anaplásico).....	11
• OTROS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS QUE ACOMPAÑAN A LOS MASTOCITOMAS	12
2.4.2 CLASIFICACION DEL MASTOCITOMA EN BASE AL ESTADO CLINICO (ESTADIFICACION)	13
2.4.3 CLASIFICACION DEL MASTOCITOMA EN BASE A LA MORFOLOGIA ANATOMICA	14
2.4.3.1 FORMA CUTÁNEA.....	14
2.4.3.2 FORMA EXTRACUTANEA	18
2.4.3.3 FORMA LEUCEMICA	19
2.5 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS (SPN) ASOCIADO A MASTOCITOMA	20
2.5.1 ÚLCERAS GASTROINTESTINALES	20
2.5.2 COAGULOPATIAS	23
2.5.3 RETRASO DE LA CICATRIZACION	25
2.5.4 OTROS SPN ASOCIADOS A MASTOCITOMA.....	26
2.5.4.1 EOSINOFILIA	26
2.5.4.2 GLOMERULOPATIAS POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS	26
2.6 COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO	27
2.7 INDICADORES DE PRONÓSTICO	27
2.7.1 Pronóstico en función del aspecto histopatológico o citológico	27
2.7.2 Pronóstico en función del estado clínico del tumor	28
2.7.3 Localización del mastocitoma	29
2.7.4 Raza	29
2.7.5 Presencia de síndromes paraneoplásicos	30
2.7.6 Otros indicadores de pronóstico	30
2.7.6.1 Frecuencia de crecimiento del mastocitoma	30
2.7.6.2 Marcadores del tumor	30
• AgNOR (Regiones Organizadoras Nucleolares Argirofílica).....	31
• Otros marcadores	32
2.8 DIAGNÓSTICO	32
2.8.1 Citológico a través de punción con aguja fina	33
2.8.2 Análisis histopatológico.....	35
2.8.3 Métodos complementarios.....	35

• EVALUACION GANGLIONAR REGIONAL	35
• FROTIS DE CAPA LEUCOCITARIA (FLOGISTICA)	36
• ASPIRACION MEDULAR	36
• HEMOGRAMA COMPLETO	36
• PERFIL BIOQUIMICO	37
• URIANALISIS	37
• SANGRE OCULTA EN HECES	37
• HISTOQUÍMICO	37
• INMUNOHISTOQUÍMICO	38
• ECOGRAFIA	38
• RADIOLOGIA	39
2.9 TRATAMIENTO	39
2.9.1 CIRUGÍA	40
2.9.2 RADIOTERAPIA	41
2.9.3 TRATAMIENTO INTRALESIONAL	42
• Agua desionizada	42
• Corticosteroides	43
2.9.4 QUIMIOTERAPIA	43
Consideraciones	45
3. CONCLUSIONES	47
4. REVISIÓN BIBLIOGRAFÍA	48
5. ANEXOS	55

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura N° 1 Mastocitos agrupados, teñidos con Azul de Toluidina. X400	4
Figura N° 2 Características estructurales de un mastocito del tejido conectivo	4
Figura N° 3 Mastocitoma Grado I. H-E x100	10
Figura N° 4 Mastocitoma Grado III. H-E. x100	11
Figura N° 5 Mastocitoma a nivel de abdomen ventral de un Boston Terrier ...	15
Figura N° 6 Mastocitoma intradérmico, encapsulado y bien delimitado, de superficie ulcerada, en la región lumbar de un Boxer.	15
Figura N° 7 Mastocitoma intradérmico, de gran tamaño, infiltrante y adherido a planos profundos en la región abdominal de un Pastor de Brie.	16
Figura N° 8 Mastocitoma en muslo de un Boxer	16
Figura N° 9 Mastocitoma bien diferenciado en labio	17
Figura N° 10 Mastocitoma cutáneo múltiple con edema peritumoral y hemorragia	17
Figura N° 11 Diseminación de un mastocitoma indiferenciado tras la extirpación quirúrgica del tumor primario	19
Figura N° 12 Patogenia de la ulceración gastroduodenal asociado al mastocitoma	21
Figura N° 13 Patogenia de la coagulopatía asociado al mastocitoma.....	23
Figura N° 14 Mastocitoma en un Pastor Alemán, infiltrante y adherido a planos profundos.....	24
Figura N° 15 Retardo en la cicatrización luego de la extracción incompleta de un mastocitoma	25
Figura N° 16 Patogenia del retardo de la cicatrización asociado a mastocitoma	26
Figura N° 17 Mastocitoma grado I. Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. (x100)	33
Figura N° 18 Mastocitoma grado II. Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. (x100).	34
Figura N° 19 Mastocitoma grado III. Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. (x100).	34

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla N° 1 Clasificación histológica de los mastocitomas	8
Tabla N° 2 Estadios clínicos del mastocitoma.....	14
Tabla N° 3 Tratamiento de la ulceración gastroduodenal asociado a mastocitoma en caninos.....	22
Tabla N° 4 Tratamiento para el control del prurito, hinchazón y eritema asociado al mastocitoma en caninos.....	24
Tabla N° 5 Numero de AgNOR para el Mastocitoma	31
Tabla N° 6 Protocolo de tratamiento para el mastocitoma	44

1. INTRODUCCION

El mastocitoma es una enfermedad neoplásica constituida por la agrupación de mastocitos atípicos, la cual ha sido reportada en diversas especies, como bovinos, ovinos, porcinos, equinos, siendo en los caninos y felinos donde se manifiesta con mayor agresividad (Moulton, J. 1978). El mastocitoma es una de las neoplasias más comunes que afecta a la piel en los caninos, pudiendo desarrollarse en cualquier raza, pero es en el Bulldog Ingles, Bull Terrier, Boston Terrier y Boxer donde existe una mayor predisposición. No existe predilección sexual (Gieger, T. 2005), y tiende a afectar a canes de 8 años en promedio (Pulley. L. 1990).

Existe tres formas de presentación clínica en los caninos con mastocitoma, la forma cutánea, extracutánea y sistémica (Doliger, S. 2003), siendo la presentación cutánea la más frecuente (Moulton, J. 1978).

El mastocitoma en el canino se distribuye frecuentemente sobre la piel del tronco, miembros y con menor frecuencia en cabeza, cuello y cola (Ogilvie, G. 1995).

El diagnóstico del mastocitoma se realiza por citología e histopatología mediante la aspiración con aguja fina y extirpación de tejido, respectivamente. Paralelamente, se debe realizar otras pruebas complementarias para establecer la extensión del mastocitoma en el organismo (Lemarie, J. 1995).

Para el tratamiento del mastocitoma, se emplea la cirugía, radioterapia y quimioterapia, dando mejores resultados utilizando protocolos donde incluye la combinación de estas tres modalidades (Gieger, T. 2005).

En cuanto al pronóstico del mastocitoma dependerá de muchos factores, siendo el más importante el grado histológico (Patnaik, A. 1984), también se debe de considerar el estadio clínico, la localización del tumor, raza, signos sistémicos y el uso de marcadores de actividad proliferativa en los mastocitos neoplásicos, relacionando estos factores se puede predecir el curso del mastocitoma (Murphy, S. 2003).

Debido a que el comportamiento biológico del mastocitoma es variable e impredecible, lo cual dificulta emitir un pronóstico certero (Martinez, E. 2000) y adicionando que en algunas ocasiones el tratamiento no es efectivo, sobretudo en los mastocitomas de grado III, el mastocitoma canino es una neoplasia difícil de controlar y constituye un reto para el médico veterinario.

La presente revisión bibliográfica desea proveer información sobre el mastocitoma en caninos abarcando temas como presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.

2. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

2.1 DEFINICION

2.1.1 MASTOCITO

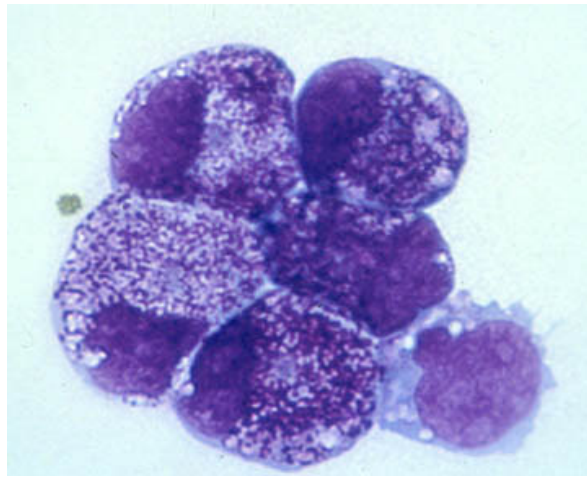
Los mastocitos o células cebadas se originan en la médula ósea a partir de células mesenquimatosas indiferenciadas (Gázquez, A. 1991) y migran por vía sanguínea, hacia los tejidos periféricos, donde maduran (Gieger, T. 2005). Se distribuyen a lo largo del organismo, siendo localizados principalmente alrededor de los pequeños vasos (Roit, I.1992), y son especialmente abundantes por debajo de las superficies epiteliales lo cual los aproxima a parásitos, antígenos ambientales y patógenos (Lemarie J, 1995).

Los mastocitos son células grandes y redondeadas cuyo diámetro varía de 15 a 20 μm , presentan un citoplasma compacto caracterizado por la presencia de grandes gránulos que se tiñen metacromáticamente con azul de toluidina (Tizard, I. 1992) (Figura 1), Giemsa o por el método de Romanovsky (Gázquez, A. 1991), pero no con hematoxilina y eosina (Cotter, S. 2002). El mastocito contiene aproximadamente 1000 gránulos (Martinez, E. 2000) y suelen enmascarar al núcleo, que es relativamente grande y con forma de fríjol (Figura 2), estos gránulos contienen numerosas sustancias bioactivas (Anexo 1) entre las que destacan la histamina, heparina y proteasas (Tizard, I. 1992). El mastocito tiene un lapso de vida de 40 días a 6 meses (Lemarie, J. 1995).

Los mastocitos intervienen en reacciones de hipersensibilidad, procesos inflamatorios agudos y crónicos, estimulación de células T y en la defensa contra parásitos (Dahm, R. 2001). Poseen receptores para la porción Fc específicos para Ig E, cuando el antígeno se une a dos moléculas de Ig E, los gránulos migran hacia la superficie celular del mastocito produciéndose la degranulación, liberando el contenido de los gránulos en los tejidos que lo rodea (Tizard, I, 1992),

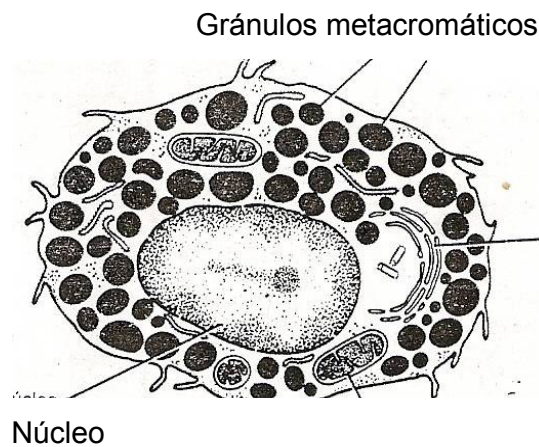
Los mastocitos, no se encuentran normalmente en circulación pero están concentrados en órganos linfoides y tejidos altamente vascularizados tales como pulmón, hígado, piel y tracto gastrointestinal (Gieger, T. 2005), es muy raro encontrarlos en frotis de médula ósea y están ausentes en frotis de capa leucocitaria (Bookbinder, P. 1992).

Figura N° 1 Mastocitos agrupados, teñidos con Azul de Toluidina. X400



Fuente pathology.mc.duke.edu/research/PTH225.html

Figura N° 2 Características estructurales de un mastocito del tejido conectivo



Fuente Tizard, 1992

2.1.2 MASTOCITOMA

El mastocitoma, llamado también tumor de células cebadas, sarcoma de células cebadas o mast cell tumor es una enfermedad neoplásica constituida por la agrupación de mastocitos atípicos (Paz, N. 2005).

No se conoce con exactitud la causa por el que se desarrolla el mastocitoma, sin embargo, su aparición ha sido asociada a diferentes factores como: hereditarios, víricos e inflamatorios, pero en ningún caso se ha podido encontrar una relación directa causa-efecto (Macy, D.1989). No obstante se menciona que la exposición cutánea repetida a un carcinógeno podría explicar porque ciertos mastocitomas emergen en áreas de dermatitis crónica (Lemarie, J.1995).

Los mastocitos atípicos contienen 25 – 50 veces más histamina que los mastocitos normales (Lemarie, J. 1995), característica que genera otras patologías, denominadas síndromes paraneoplásicos asociados al mastocitoma, el cual será tratado posteriormente.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

El mastocitoma es una de las neoplasias más comunes en el perro, habiendo sido reportado en otras especies tales como el ovino, bovino, porcino, equino, siendo en los felinos y caninos en los que se manifiesta con mayor agresividad (Moulton, J. 1978)

La incidencia del mastocitoma canino es elevada, constituye un 6% de todos los tumores en general y entre un 7 y 21% de los tumores cutáneos en el canino (Giuseppe, C. 2003). En nuestro medio se reporta que el mastocitoma es la neoplasia de piel más frecuente en el perro, llegando a 14.6% de las neoplasias (Alvarado, J. 1996). Además, en este estudio se encontró que aproximadamente por cada cuatro mastocitomas de carácter benigno hay un mastocitoma de carácter maligno.

De acuerdo a las estadísticas otorgadas por el Laboratorio de Histología, Embriología y Patología Veterinaria, el mastocitoma ocupa el cuarto lugar de las neoplasias diagnosticadas en caninos entre el 2004 y 2005, siendo el adenocarcinoma de glándula mamaria, carcinoma epidermoide y el linfoma maligno las neoplasias que lo preceden (datos sin publicar).

Aunque el mastocitoma puede aparecer en cualquier raza, incluso en perros criollos, como lo reportan Eckersley en 1989 y Steffey en el 2004, existe una predisposición en perros de raza Boxer, Boston terrier, Bullmastiff, Bulldog, Setter Inglés, Labrador y Golden Retriever, Teckel y Weimaraner, Bull Terrier, Fox Terrier, Dachshund, Beagle, Pug, y Sharpei (Moultón, J. 1978).

En el perro no hay predilección sexual, pero en gatos, los machos se afectan dos veces más que las hembras (Lemarie, J. 1995). En relación a la edad, tienden a afectar a animales maduros, con una edad promedio de 8 años, pero puede presentarse a cualquier edad, desde los 4 meses hasta los 18 años (Pulley, L. 1990), pero no se debe descartar la aparición en canes aún mas jóvenes, como lo reportó Cole, (1990) en cachorros de 7 semanas.

2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

No hay una presentación clínica típica para el mastocitoma en el canino, aunque Doliger, (2003) describe tres formas clínicas: la forma cutánea, extracutánea y leucémica denominada también mastocitosis sistémica (Ogilvie, G. 1995). En el gato se describen tres formas clínicas: la cutánea, visceral y sistémica, y en los équidos se describe mastocitomas cutáneos solitarios o múltiples bien diferenciados (Gázquez, A. 1991).

Para el caso del mastocitoma en el canino, la mayoría de pacientes son evaluados por la presencia de masas en la piel (Gieger, T. 2005), sin embargo, el aspecto macroscópico puede ser similar al de cualquier otro tumor cutáneo por lo que debería ser considerado en el diagnostico diferencial de cualquier neoplasia de piel (Martínez, E. 2000).

Otro aspecto importante en la presentación clínica, son las manifestaciones sistémicas ocasionadas por la degranulación de los mastocitos neoplásicos, liberando sustancias bioactivas tales como histamina, heparina y proteasas, produciendo diversos signos que pueden variar desde un retardo en la cicatrización de heridas hasta un choque hipotensivo, siendo el signo más frecuente la disfunción digestiva (Lemarie, J. 1995).

- **Anamnesis**

Un veterinario sospecha de la presencia de un mastocitoma, al oír del dueño del paciente describir que las masas observadas en su animal aumentan y disminuyen de tamaño en forma periódica (Rogers, K. 1993), o cuando manifiesta que debido al lamido incesante de estas masas se hincharon y produjeron una mayor lesión (Gearhart, M. 2003). Estas diferencias de tamaño son consecuencia del edema local y la inflamación producida por la liberación de histamina y enzimas proteolíticas (Lemarie, J. 1995).

Durante el examen físico del paciente, se debe tener presente que la simple manipulación de la masa o al momento de realizar una biopsia se puede provocar la degranulación masiva de mastocitos neoplásicos, desarrollando una rápida inflamación y eritema (Murphy, S. 2003), a esto se le denomina signo de Darier, el cual tiene importancia diagnostica (Doliger, S. 2003).

2.4 CLASIFICACION

2.4.1 CLASIFICACION DEL MASTOCITOMA EN BASE A SUS CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS (GRADACION)

Existen múltiples sistemas de gradación para el mastocitoma, pero es el sistema Patnaik el que ampliamente se usa (Gieger, T. 2005). Este sistema de gradación esta basado en un esquema de clasificación histológica, en el cual divide al mastocitoma en tres tipos, de acuerdo a sus características histológicas e invasivas (Tabla 1) (Patnaik, A. 1984).

Tabla N° 1 Clasificación histológica de los mastocitomas

Tipo	Descripción microscópica
Grado I (Bien diferenciado)	Células con limites citoplasmáticos bien definidos y núcleos regulares, esféricos u ovoides. Figuras mitóticas raras y homogeneidad celular. gránulos citoplasmáticos grandes y de tinción intensa.
Grado II (diferenciación Intermedia)	Células agrupadas con limites citoplasmáticos indefinidos: proporción núcleo/célula es menor que en el grado I y se distingue mas citoplasma: figuras mitóticas infrecuentes: núcleos de formas irregulares: pleomorfismo celular.
Grado III (Escasamente diferenciado) (Anaplásico)	Hipercelularidad, con limites citoplasmáticos indefinidos: núcleos de tamaño y forma irregulares: figuras mitóticas frecuentes, con elevado grado de pleomorfismo celular: disminución de gránulos citoplasmáticos y de textura fina.

Patnaik, A. 1984

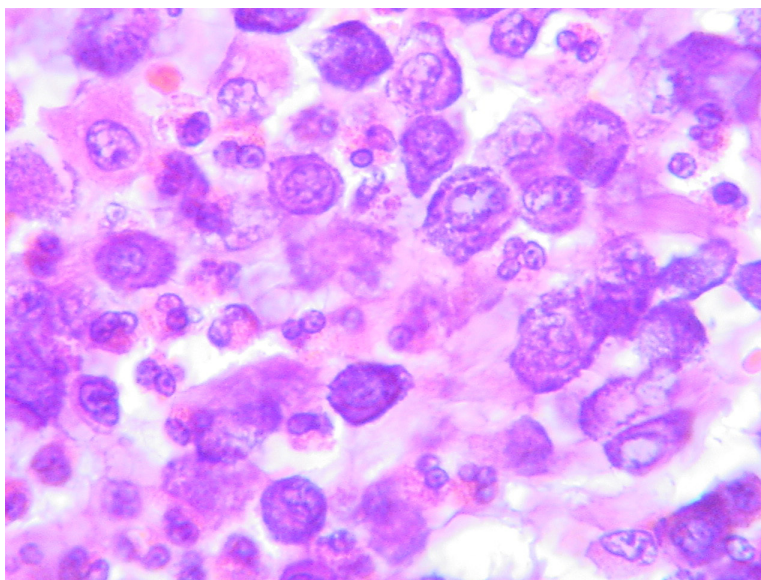
Aunque este sistema de gradación ha sido bien estudiado y muestra ser el más consistente indicador de pronóstico, puede ser afectado de manera subjetiva al momento de clasificar al mastocitoma (Northrup, N. 2003) por ende el grado del mastocitoma debe ser evaluado en conjunto con otros indicadores de pronóstico como es el estadio clínico, localización y raza entre otros (Gieger, T. 2005).

2.4.1.1 Mastocitoma Grado I o bien diferenciado

Macroscópicamente, los mastocitomas bien diferenciados son frecuentemente neoplasias pequeñas, bien circunscriptas en la dermis pero no encapsulados y mayormente no están ulcerados (Lee, T. 1992)

A la evaluación microscópica las células se ordenan separadas o formando nidos (Moulton, J. 1978). Con el objetivo de campo puede dar la impresión de la infiltración de células inflamatorias (Moulton, J. 1978), Las células son redondas u ovoides, de tamaño uniforme y tiene bien definido los bordes del citoplasma (Figura N° 3) el cual esta lleno de un gran número de gránulos que se tiñen metacromáticamente con Azul de Toluidina, siendo muy parecidas a los mastocitos normales. Los núcleos son uniformes de forma esférica y las figuras de mitosis son raras o ausentes. Algunos tumores presentan pequeñas áreas de degradación de las fibras colágenas ocasionado por la degranulación, así mismo es común observar hialinización perivascular (Lee, T. 1992). El mastocitoma grado I o bien diferenciado tiene una frecuencia del 36% de los casos (Patnaik, A. 1984).

Figura N° 3 Mastocitoma Grado I. H-E x100



Fuente. Laboratorio de Histopatología FMV-UNMSM

2.4.1.2 Mastocitoma Grado II o intermedio

Microscópicamente, los mastocitomas de grado II usualmente son grandes, profundos y están menos circunscriptos que los de grado I y se localizan frecuentemente en el tejido subcutáneo (Lee, T. 1992).

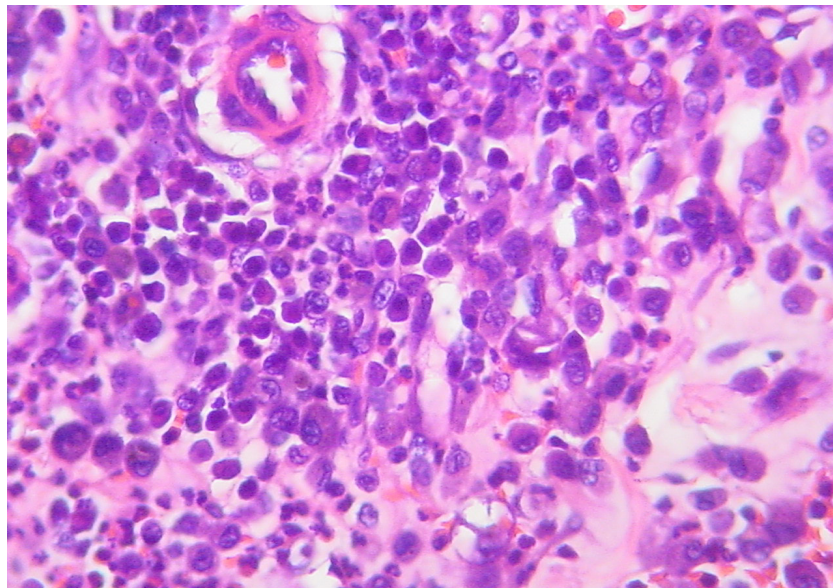
A la evaluación microscópica las células se disponen en capas pero rara vez en cordones entre las fibras de colágeno o en un gran número de nidos separado por colágeno, usualmente presentan menos estroma y menos cantidad de eosinófilos que en los mastocitomas de grado I (Lee, T. 1992). El mastocito neoplásico varía en tamaño y su borde citoplasmático no está bien definido, además contiene menos citoplasma y los gránulos están en menor cantidad y tamaño que en mastocitomas de grado I (Patnaik, A. 1984). El núcleo es grande y puede mostrar una pequeña vesícula y las figuras de mitosis son infrecuentes (Moulton, J. 1978). El mastocitoma grado II tiene una frecuencia de 45% de los casos (Patnaik, A. 1984).

2.4.1.3 Mastocitoma Grado III o escasamente diferenciado (anaplásico)

Microscópicamente, los mastocitomas de grado III, son generalmente de mayor tamaño, ulcerados, pobremente circunscritos y se extienden dentro del tejido subcutáneo (Lee, T. 1992).

A la evaluación microscópica estos mastocitomas son altamente celulares, las cuales se disponen usualmente formando capas y exhibe un alto grado de pleomorfismo celular (Patnaik, A. 1984) (Figura N° 4). El margen celular no está bien definido y su citoplasma contiene sólo unos pocos gránulos o puede tener un fino granulado a manera de polvo (Moulton, J.1978). El núcleo es grande, vesicular y de forma irregular usualmente contiene uno a tres nucleolos prominentes. Las figuras de mitosis están usualmente presentes y algunas veces están incrementadas (Lee, T. 1992). Tiene una frecuencia de 20-30% de los casos (Patnaik, A. 1984).

Figura N° 4 Mastocitoma Grado III. H-E. x100



Fuente Laboratorio de Histopatología FMV-UNMSM

- **OTROS HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS QUE ACOMPAÑAN A LOS MASTOCITOMAS**

En algunas zonas del mastocitoma se aprecia polimorfonucleares especialmente eosinófilos (Rioseco, H. 1976). La distribución de esta célula no es uniforme, algunas áreas del mastocitoma presentan pocos eosinófilos mientras otras pequeñas áreas están casi llena por estos. Aparentemente no existe una correlación entre el número de eosinófilos y el grado de diferenciación del mastocitoma (Moulton, J. 1978), sin embargo, otros mencionan que la presencia de eosinófilos decrece con el incremento de la anaplasia (Lee, T. 1992). No hay una explicación aceptable para entender la diferente presencia de eosinófilos en el mastocitoma, quizás esto se relaciona a alguna reacción local inmunológica (Moulton, J. 1978). Pero este infiltrado es útil para diferenciar al mastocitoma de otros tumores de células redondas (Lemarie, J. 1995).

En mastocitomas que presentan un comportamiento maligno se detectan áreas de necrosis y hemorragia, así como un estroma de sustancia hialina (Gázquez, A. 1991), esto debido a la degradación del colágeno. Aparentemente, las fibras de colágeno se fragmentan y desintegran en una sustancia acidófila amorfa la cual es considerablemente rodeada por un infiltrado de eosinófilos (Moulton, J. 1978). Ocasionalmente, la degeneración de colágena provoca pequeños pero bien circunscritos granulomas compuestos por anillos de histiocitos que rodean un centro de masas de colágeno degenerado. La pequeña diferenciación entre los tumores que tienen un gran número de eosinófilos con los que no lo tienen es la degradación de colágeno (Moulton, J. 1978).

Existe una amplia variedad de lesiones vasculares que se observan en el mastocitoma canino, que incluyen hialinización y degeneración fibrinoide de pequeñas arteriolas y vasculitis caracterizada por una infiltración de eosinófilos en las paredes de arterias, arteriolas y venas (Lee, T. 1992).

Finalmente, la acumulación local de linfocitos y células plasmáticas pueden ser vistas aproximadamente en el 10% de mastocitomas caninos. Individualmente, las células plasmáticas son encontradas en los tumores así como células con gránulos metacromáticos en los que se aprecia el “núcleo de rueda” de ubicación paranuclear similares a las observadas en las células plasmáticas, los cuales se observan aproximadamente en la mitad de estos tumores (Moulton, J. 1978).

2.4.2 CLASIFICACION DEL MASTOCITOMA EN BASE AL ESTADO CLINICO (ESTADIFICACION)

El estado clínico es una determinación de cuan infiltrado esta la neoplasia en el organismo ya sea local o sistémico (metástasis) (Gieger, T. 2005). La Organización Mundial de la Salud ha determinado un sistema de estadificación clínica para muchos tumores caninos, incluyendo al mastocitoma (Tabla 2) (OMS. 1978).

El esquema de estadificación de la OMS para el mastocitoma canino no guarda relación con el tiempo de supervivencia del paciente (Gieger, T. 2003) (Turrel, J. 1988). Debido a que existe una incertidumbre de cual es la verdadera diferencia entre metástasis al nódulo linfático y la migración de mastocitos no neoplásicos a través del nódulo como consecuencia de la liberación de factores quimiotácticos por parte del mastocitoma (Gieger, T. 2005).

Tabla N° 2 Estadios clínicos del mastocitoma

Estadio	Localización
0	Mastocitoma solitario extraído incompletamente de la dermis sin afección ganglionar
I	Una lesión solitaria en dermis o tejido subcutáneo sin afectación ganglionar ni evidencia de enfermedad metastásica
II	Una lesión en dermis o tejido subcutáneo con afectación del ganglio regional o varias lesiones en dermis sin evidencia de metástasis
III	Lesiones múltiples o recurrentes o una gran masa infiltrante, con o sin afección ganglionar. Sin evidencia de metástasis o enfermedad sistémica
IV	Mastocitoma con metástasis y enfermedad sistémica

Fuente OMS, 1978

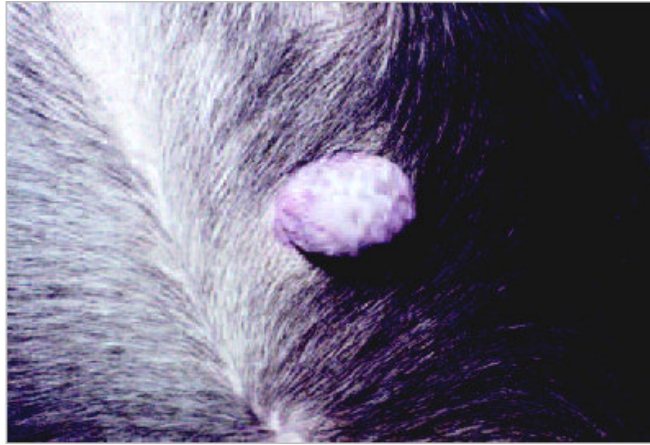
2.4.3 CLASIFICACION DEL MASTOCITOMA EN BASE A LA MORFOLOGIA ANATOMICA

2.4.3.1 FORMA CUTÁNEA

El mastocitoma canino se localiza mayormente en la piel o tejido subcutáneo. Se distribuye sobre la piel del tronco y región perineal (50%), miembros (40%), cabeza y cuello (10%) (Ogilvie, G. 1995).

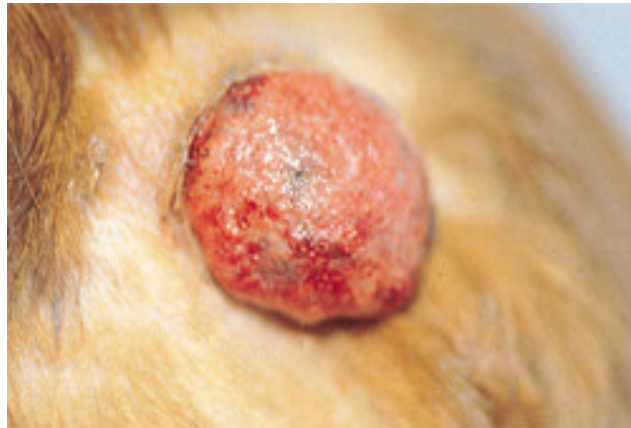
Los mastocitomas aparecen frecuentemente como masas elevadas y alopecicas (Figura N° 5) (Gieger, T. 2005), las cuales pueden estar ulceradas (Figura N°6) (Martinez, E. 2000).

Figura N° 5 Mastocitoma a nivel de abdomen ventral de un Boston Terrier



Fuente Gieger, T. 2005

Figura N° 6 Mastocitoma intradérmico, encapsulado y bien delimitado, de superficie ulcerada, en la región lumbar de un Boxer.



Fuente Martinez, E. 2000

El tamaño del mastocitoma puede variar de 1 a 10 cm o más de diámetro (Figura 7) y pueden ser nodulares o en placas (Figura 8 y 9), solitarios o múltiples, firmes o muy blandos y varían de una masa bien circunscripta a un patrón infiltrativo dentro del subcutáneo y músculos adyacentes. Estas características le han dado el nombre de gran imitador (Dobson, J.1988).

Figura N° 7 Mastocitoma intradérmico, de gran tamaño, infiltrante y adherido a planos profundos en la región abdominal de un Pastor de Brie.



Fuente Martinez, E. 2000

Figura N° 8 Mastocitoma en muslo de un Boxer



Fuente Fogel, F. 2005

Figura N° 9 Mastocitoma bien diferenciado en labio



Fuente Murphy, S. 2003

Algunos mastocitomas se ulceran a través de la piel y, en ciertos casos, la liberación de histamina por parte de las células neoplásicas hace que la lesión varíe en tamaño y se enrojezca con el paso del tiempo, esto se ve generalmente en mastocitomas grado III donde se puede observar edema alrededor del tumor, coloraciones violáceas y eritema (Figura N° 10) (Gieger, T. 2005).

Figura N° 10 Mastocitoma cutáneo múltiple con edema peritumoral y hemorragia



Fuente Gieger, T. 2005

2.4.3.2 FORMA EXTRACUTANEA

También se le conoce como mastocitoma visceral (De Souza, M. 2001). Su presentación sin involucrar piel son raras (Ogilvie, G. 1995), pero cuando ocurre el pronóstico es extremadamente desfavorable (Takahashi, T. 2000).

Las manifestaciones clínicas dependerán de la localización del mastocitoma en el órgano afectado. Cuando el mastocitoma se encuentra en cavidad nasal, el cuadro clínico cursa con epistaxis y descarga nasal (Naganobu, K. 2000), a nivel de medula espinal, se puede presentar cojera parcial hasta tetraparesis (Lisa E. 2002) y la obstrucción ureteral cuando la neoplasia se localiza a este nivel (Steffey, M. 2004). Un cuadro clínico que cursa con anorexia y depresión fue asociado a un mastocitoma ubicado en la faringe el cual se extendió hacia la hipófisis (Eckersley G. 1989), otras localizaciones que han sido reportadas son cavidad oral, nasofaringe, (Patnaik, A. 1982), glándula salival (Carberry, C. 1987) y plexo coroideo (Steffey, M. 2004).

El mastocitoma sin comprometer el tejido cutáneo se puede localizar además simultáneamente en diferentes órganos como son el hígado, bazo, nódulos linfáticos abdominales y pulmón, como lo reportó Giuseppe, C. 2003.

La falta de signos clínicos específicos en el caso de mastocitoma extracutaneo puede resultar en un retraso para el diagnóstico definitivo, contribuyendo esto a un menor tiempo de supervivencia del paciente (Takahashi T, 2000), sin embargo, De Souza, (2001) recomienda evaluar la efusión peritoneal si se sospecha la presencia del mastocitoma visceral, ya que se pueden encontrar mastocitos neoplásicos en la efusión, logrando así un rápido diagnóstico.

Además, se debe tener presente que el comportamiento biológico y el tratamiento utilizado en pacientes con mastocitoma extracutaneo, pueden ser diferente a los de mastocitoma cutáneo (Takahashi T, 2000).

2.4.3.3 FORMA LEUCEMICA

Denominada también mastocitosis sistémica o mastocitemia (Ogilvie, G. 1995), Se caracteriza por la infiltración de mastocitos neoplásicos en la mayor parte de los tejidos (metástasis), incluyendo la médula ósea, por lo que aparecen, también en sangre periférica (Martinez, E. 2000), siendo su presentación más común en gatos que en perros (Ogilvie, G. 1995),

Cuando se presenta esta condición, los mastocitomas hacen metástasis generalmente al primer nódulo linfático, luego invade bazo, hígado, nódulos linfáticos mesentéricos, otros sitios cutáneos y médula ósea (Gieger T. 2003) (Figura N° 11). Los pulmones se ven afectados en raras ocasiones, pero cuando el mastocitoma esta muy avanzado llega incluso a difundirse por la pleura y/o peritoneo (De Souza, M. 2001).

Figura N° 11 Diseminación de un mastocitoma indiferenciado tras la extirpación quirúrgica del tumor primario



Fuente Martinez, E. 2000

2.5 SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS (SPN) ASOCIADO A MASTOCITOMA

Los síndromes paraneoplásicos son consecuencia de la liberación local o sistémica de las sustancias biológicamente activas almacenadas en los gránulos del mastocito neoplásico. En algunas ocasiones, estos signos paraneoplásicos pueden llegar a provocar un cuadro más grave o urgente que la presencia del propio mastocitoma (Martinez, E. 2000).

Los diferentes síndromes paraneoplásicos asociados al mastocitoma tienen importancia desde un punto diagnóstico y pronóstico; así mismo, pueden llegar a modificar las perspectivas terapéuticas (Martinez, E. 2000).

Desde el punto de vista clínico, las tres consecuencias más importantes del mastocitoma son la aparición de úlceras gastrointestinal, coagulopatías y retraso de la cicatrización (Martinez, E. 2000). Otras manifestaciones tienen poca relevancia clínica como la presencia de eosinófilos en la masa tumoral o en casos extremos choque hipotensivo por liberación masiva de los componentes vasoactivos de los mastocitos neoplásicos (Lemarie, J. 1995).

2.5.1 ÚLCERAS GASTROINTESTINALES

Hasta un 83% de los casos de mastocitoma canino se acompañan de la presencia de úlceras gastrointestinales, localizadas, fundamentalmente en el fondo gástrico, píloro y porción anterior del duodeno (Macy, D. 1989).

La presencia de úlceras gastrointestinales no se relaciona con el estadio clínico, el grado histológico, la localización del tumor ni la concentración de histamina en plasma, a pesar de que los pacientes con mastocitoma tienen concentraciones de histamina en plasma 4 veces más que en perros normales (Fox, L. 1990).

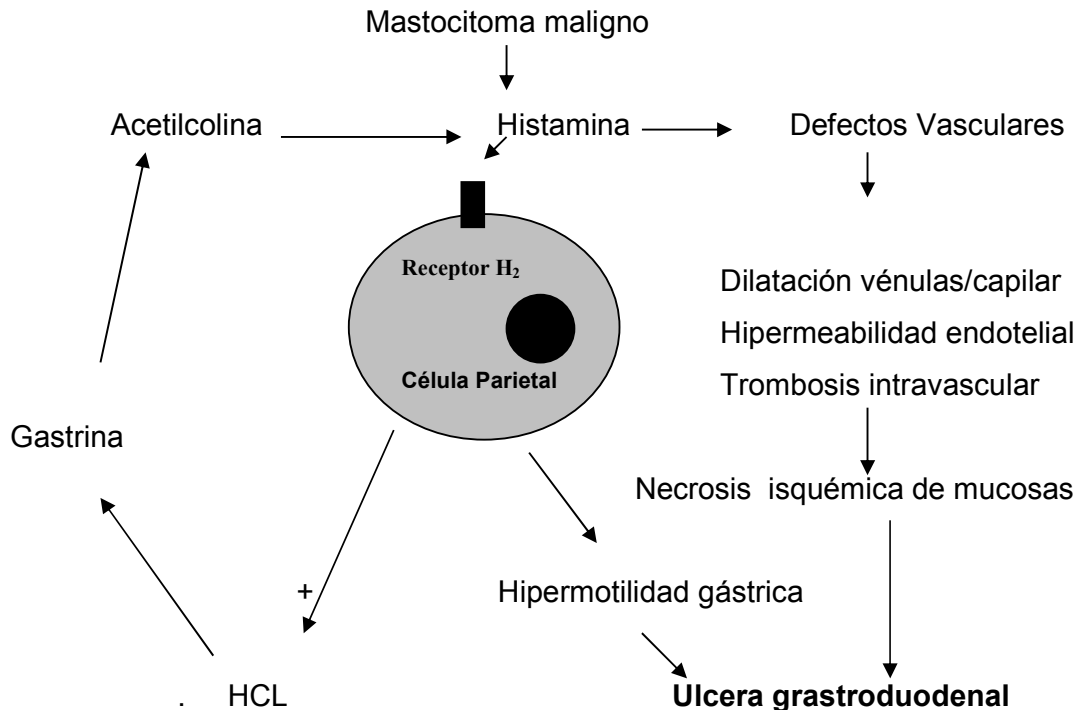
Estas úlceras se producen por la liberación masiva de histamina por parte de los mastocitos neoplásicos que estimulan a los receptores H2 de las células parietales de la mucosa gástrica resultando en una producción excesiva de ácido, que conlleva al incremento del flujo sanguíneo de la mucosa, edema

y subsiguiente ulceración con melena, hematemesis y dolor abdominal (Figura N°12) (Lemarie, J. 1995)

La presencia de úlceras puede cursar de forma asintomática o producir anorexia, vómitos con o sin sangre, diarrea, melena o anemia, o producir peritonitis si se perforan (15% de los casos) (Rogers, K. 1993).

En algunas ocasiones, la sintomatología producida por las úlceras gastrointestinales pueden ser el primer motivo de consulta; en estos casos, los propietarios no relacionan la aparición de vómitos con la presencia de una masa cutánea que puede haber tenido una evolución lenta o poco aparente y en otras ocasiones, las úlceras pueden ser las principales responsables de la muerte del animal, por hemorragia gástrica masiva o perforación (Martinez, E. 2000).

Figura N° 12 Patogenia de la ulceración gastroduodenal asociado al mastocitoma



Fuente: Lemarie, 1995

El tratamiento consiste en realizar la extracción quirúrgica del mastocitoma primario si su localización lo permite con premedicación de bloqueadores H2 (Gieger, T. 2005). En la actualidad existen cuatro compuestos bloqueadores H2 con pocos efectos adversos y de gran potencia, estos son cimetidina, ranitidina, famotidina y la nizatidina (Tabla N° 3), se estima que la ranitidina es cuatro veces más potente que la cimetidina, y la famotidina es 10 a 30 veces aun más potente que dicho fármaco (Lizárraga, I. 1998) La acción farmacológica de la cimetidina, ranitidina, famotidina y la nizatidina es por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H2 localizados en las células parietales del estómago interfiriendo con la secreción gástrica de HCL (Hill, S. 1990), logrando así disminuir la incidencia y severidad de las úlceras (Berman, 2000). Una vez que se ha desarrollado la sintomatología clínica, debe añadirse sucralfato, que reviste la úlcera e impide la penetración de ácido gástrico (O'Keefe. 1990), y el uso de antidiarreicos orales como kaolin-pectin, hidroxido de aluminio y loperamida (Davidson, 2000) y dosis de antiinflamatorios esteroideos como la prednisona (0.5-1 mg/kg/24 hrs VO) (Lemarie, J. 1995).

Tabla N° 3 Tratamiento de la ulceración gastroduodenal asociado a mastocitoma en caninos

Antihistamínicos bloqueadores de H2
Ranitidina 0.5-4 mg/kg/12-24 hrs VO, IV
Cimetidina 5-10 mg/kg/6-8-12hrs VO
Famotidina 0.5-1 mg/kg/12-24hrs VO, IV
Protector de la mucosa gástrica
Sucralfato 1 mg VO dosis única

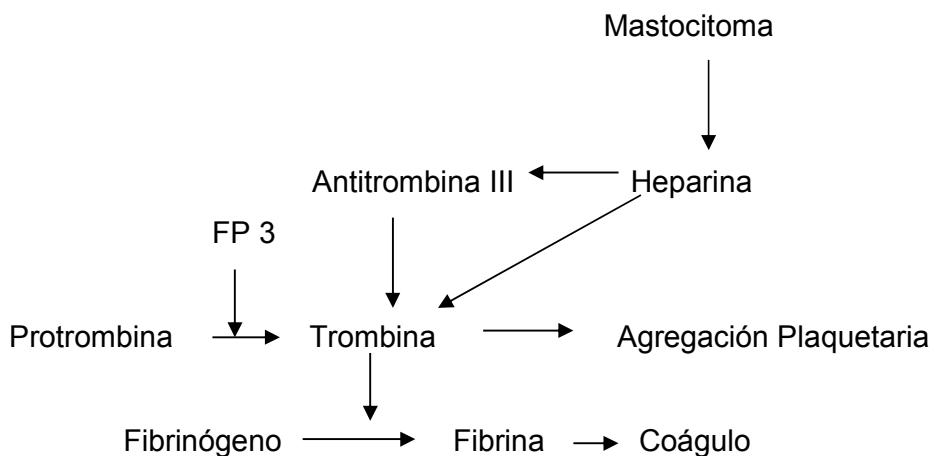
Fuente Lizárraga, I. 1998

2.5.2 COAGULOPATIAS

La liberación de heparina por parte de los mastocitos neoplásicos provoca problemas locales de coagulación que se manifiestan con tendencia a hemorragias durante la extirpación quirúrgica o, incluso, cuando se realiza una aspiración con aguja fina para fines diagnósticos, en la que se puede producir un sangrado persistente y difícil de controlar (O'Keefe, D. 1990). En ocasiones el mismo paciente hace que esta condición se acentúe debido al lamido incesante de la masa ocasionado por el prurito intenso, lo cual puede provocar la degranulación masiva de los mastocitos neoplásicos, desarrollando así una rápida inflamación y eritema (Murphy, S. 2003). En estos tejidos afectados se ha hallado un incremento de hasta 50 veces la cantidad de heparina, sin embargo, se menciona que no hay un aumento del tiempo de la coagulación significativo, debido a su metabolización hepática por la heparinasa y excreción renal como Uroheparina (Rioseco, H. 1976), además no existe correlación entre los defectos de la coagulación y el grado histológico del mastocitoma (Martinez, E. 2000).

El mecanismo por el que ocurre este defecto en la coagulación se podría deber a la acción de la heparina, que de por si es un anticoagulante, pero que además potencia la acción de la antitrombina III, el cual es un inhibidor fisiológico de la coagulación (Figura N°13) (Sacristán, A. 1995)

Figura N° 13 Patogenia de la coagulopatía asociado al mastocitoma*



* Elaboración propia

En algunas ocasiones, los defectos de coagulación locales pueden ser tan severos que el mastocitoma presenta la apariencia de un hematoma o un tumor vascular (Figura 14) (Martinez, E..2000).

Figura N° 14 Mastocitoma en un Pastor Alemán, infiltrante y adherido a planos profundos



Fuente Martinez, E. 2000

El tratamiento consiste en la administrando de antihistaminicos, bloqueadores de H1, como la Difenhidramina y la Hidroxicina, los cuales poseen entre sus aplicaciones el control del prurito (Tabla N° 4) (Lizárraga, I. 1998) logrando así minimizar la tendencia a la hinchazón y hemorragia (Gieger, T. 2005), pero si la tendencia a la hemorragia persiste esta indicado administrar sulfato de protamina, que es un antagonista de la heparina (Martínez, E. 2000).

Tabla N° 4 Tratamiento para el control del prurito, hinchazón y eritema asociado al mastocitoma en caninos

Antihistamínicos bloqueadores H1
Difenhidramina 1 a 2 mg/Kg Sc
Hidroxicina 2.2 mg/kg cada 8 hrs VO

Lizárraga, I. 1998

2.5.3 RETRASO DE LA CICATRIZACION

Es clínicamente importante en el caso de ulceraciones espontáneas de la superficie externa del mastocitoma y, sobre todo, en las heridas quirúrgicas (Figura N° 15) (Gieger, T. 2005).

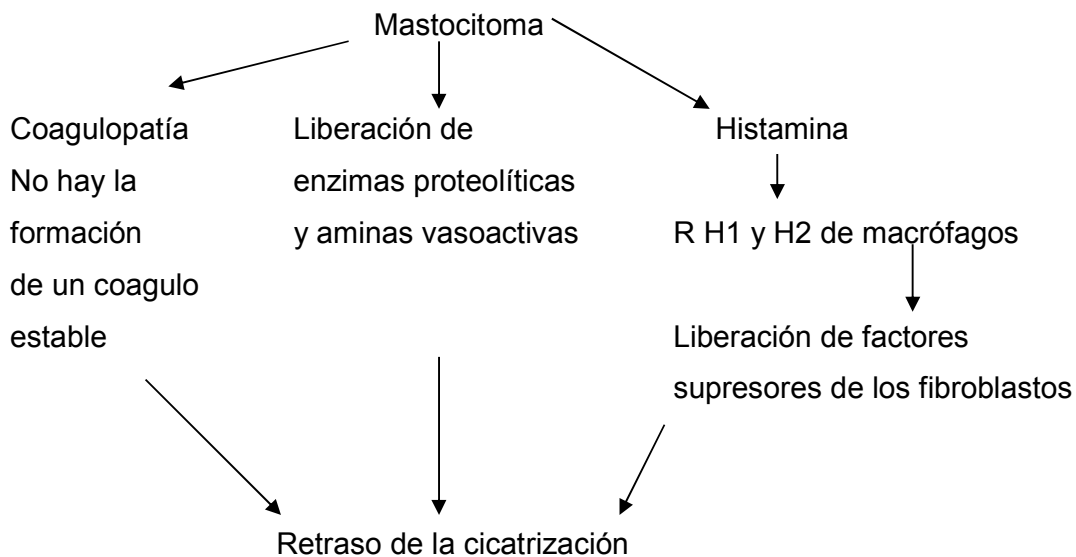
Figura N° 15 Retardo en la cicatrización luego de la extracción incompleta de un mastocitoma



Fuente Gieger, T. 2005

El mecanismo por el que ocurre, se debe a un defecto en la formación de un coagulo estable (coagulopatía) (O'Keefe, D. 1990) y a la liberación local de enzimas proteolíticas, y aminas vasoactivas por parte del mastocitoma que producen un retraso de la cicatrización (Gieger, T. 2005), a esto se le adiciona la unión de la histamina con los receptores H1 y H2 de los macrófagos que producen la liberación de factores supresores de los fibroblastos, que contribuyen a este defecto de cicatrización (Rogers, K. 1993).

Figura N° 16 Patogenia del retardo de la cicatrización asociado a mastocitoma*



* Elaboración propia

2.5.4 OTROS SPN ASOCIADOS A MASTOCITOMA

2.5.4.1 EOSINOFILIA

El mecanismo fisiopatológico exacto no se conoce pero se cree que puede ser por un factor eosinofilactico producido por las células neoplásicas y la liberación de sustancias quimiotácticas de la necrosis tumoral, formación de complejos inmunes con liberación de histamina y la formación de factores quimiotácticos para linfocitos T (Soberanes, F. 2001).

2.5.4.2 GLOMERULOPATIAS POR DEPÓSITO DE INMUNOCOMPLEJOS

Se ha reportado que estos depósitos de complejos inmunes asociados al mastocitoma, esta en 33 a 40% de perros con mastocitomas localizados y en 69% en casos de mastocitomas sistémicos (Soberanes, F. 2001). La lesión que se ha relacionado es una glomerulitis focal, que se caracteriza por la infiltración perivascular de células plasmáticas, acumulación de sustancia

amorfa focal, material eosinofílico en la membrana basal de capilares y engrosamiento de la capsula de Bowman (Moulton, J. 1978).

2.6 COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

El comportamiento biológico, es decir, su capacidad invasiva y metastásica del mastocitoma es extremadamente variable e impredecible. Puede oscilar desde benigno que corresponde, generalmente, a mastocitomas de grado I o bien diferenciados a extremadamente maligno que corresponde a mastocitomas de grado III o anaplásicos, de forma que resulta casi imposible emitir un pronóstico certero (Couto, C. 2000).

En general, todos los mastocitomas deberían ser considerados como neoplasias potencialmente malignas (Scott, D. 2002).

2.7 INDICADORES DE PRONÓSTICO

La predicción de cómo se desarrollara el mastocitoma en el paciente depende de diferentes factores. Algunos de esos factores son el grado histológico, estadio clínico, localización del mastocitoma, raza, la presencia de los signos paraneoplásicos y otros factores (Murphy, S. 2003), siendo el grado histológico el factor más importante (Gieger, T. 2003).

2.7.1 Pronóstico en función del aspecto histopatológico o citológico

En un estudio realizado por Panaik en 1984 determinó en 83 perros que existe una correlación entre el grado histológico y el tiempo de supervivencia del animal, encontrando que los mastocitomas más anaplásicos tienen un mayor potencial metastásico y una mayor tendencia a diseminarse produciendo mastocitosis sistémica que los de grado I ó II y que los pacientes con mastocitomas de grado I tienen un tiempo de supervivencia 2 veces mayor que los de grado II y 6 veces más que los de grado III. Gieger (2003) lo confirma,

mencionando que en pacientes con mastocitoma de grado I y II sobreviven más tiempo que los de grado III.

Son diversos los estudios que tratan de medir la frecuencia de metástasis para los diferentes grados del mastocitoma, Para el mastocitoma de Grado I (bien diferenciados) tienen baja frecuencia de metástasis, menos del 5% (Macy D, 1986), para mastocitomas de grado II y III tienen una frecuencia de metástasis de 12% y 55% respectivamente, en pacientes sometidos a un año con radioterapia (Turrel, J. 1988). En pacientes con mastocitoma grado II, tratados solo con cirugía la frecuencia de metástasis fue de 5% (Seguin, B. 2001) y en otro estudio fue del 22% (Weisse, C. 2002), en base a estos resultados se puede concluir que en ocasiones la cirugía puede contribuir a la diseminación del mastocitoma.

Conociendo que la mayoría de mastocitomas bien diferenciados no hacen metástasis, instaurando un tratamiento adecuado puede tener un buen pronóstico, los de grado intermedio al igual que el anterior pueden tener un pronóstico favorable si el protocolo de tratamiento es seguido adecuadamente (Seguin, B. 2001). En cambio para pacientes con mastocitomas de grado III, poseen un pronóstico desfavorable, en estos pacientes el tratamiento esta abocado a mejorar su calidad de vida y prolongar su periodo de supervivencia (Gieger, T. 2005).

2.7.2 Pronóstico en función del estado clínico del tumor

La Organización Mundial de la Salud, muestra una serie de criterios para determinar el estado clínico en pacientes con mastocitoma. Son clasificados del 0 al IV (Tabla 1), siendo los pacientes con presencia múltiple del mastocitoma (Estadios III y IV) los que tienen un pronóstico desfavorable (Kiupel, M 2005). Sin embargo se debe considerar que la presencia de múltiples mastocitomas en razas con predisposición, sea Boxer y Pug puede indicar mastocitomas primarios y no necesariamente a un estadio avanzado de la enfermedad (Prink, A. 2005).

2.7.3 Localización del mastocitoma

La localización del mastocitoma también es considerado un indicador de pronóstico, ya que se ha observado que en pacientes con mastocitomas localizados en cavidad oral, área inguinal y digital son los que tienen pronósticos desfavorables, debido a que presentan una alta tasa de metástasis y un corto periodo de supervivencia en comparación a mastocitomas localizados en otras partes del cuerpo (Marino, D. 1995). Se ha demostrado que mastocitomas localizados en cavidad oral son neoplasias biológicamente más agresivas (Gieger, T. 2003), con una alta tasa de metástasis al ganglio regional, siendo esta del 58% (La Due, T. 1998). Pero existe discrepancia para la localización en la región inguinal y perineal, ya que se menciona que en estas localizaciones no poseen un pronóstico desfavorable con respecto al intervalo libre de enfermedad y el tiempo de supervivencia en comparación otras localizaciones cutáneas (Sfiligoi, G. 2005). Mientras que en pacientes con mastocitoma en extremidades, no incluyendo el área digital, tienen mejor pronóstico porque presentan largos intervalos libres de enfermedad, menor tasa de metástasis y largos periodos de supervivencia, comparado a pacientes con mastocitoma en el tronco (Turrel. J. 1988).

2.7.4 Raza

Otro indicador de pronóstico es la raza, se ha observado que en canes de raza Pug hay una predisposición para desarrollar mastocitomas, pero estos son relativamente benignos, a pesar de la presencia múltiple en la mayoría de los casos (Prink, A. 2005). El Boxer, es otra raza con predisposición a desarrollar mastocitoma, pero estos tienden a ser bien diferenciados (Bostock, 1973), por lo tanto en Pug y Boxer tienden a tener un pronóstico favorable.

Por el contrario en Shar-peis poseen un pronóstico desfavorable porque ellos tienden a desarrollar mastocitomas agresivos a temprana edad en comparación con otras razas (Millar, 1995).

2.7.5 Presencia de síndromes paraneoplásicos

Pacientes con signos de ulceración gastrointestinal, presencia de edema y eritema peritumoral se asocia a un comportamiento agresivo del mastocitoma y a un pronóstico desfavorable (McEntee, M. 2001).

2.7.6 Otros indicadores de pronóstico

2.7.6.1 Frecuencia de crecimiento del mastocitoma

Perros con tumores que crecen a una frecuencia mayor a 1 cm. por semana, poseen un pronóstico desfavorable (Moore, A. 2005).

2.7.6.2 Marcadores del tumor

Las células tumorales producen o expresan moléculas en su superficie que no son producidas o que no están presentes en las células normales. La detección de estas moléculas dentro del cuerpo es, por lo tanto, a menudo indicativo de la presencia de una neoplasia. Por esta razón, tales moléculas se llaman marcadores del tumor (Davol, P. 2000).

Se han evaluado diferentes marcadores de tumor, para determinar si están relacionados con el grado histológico del mastocitoma, con el objetivo de predecir de una manera más exacta el curso de la enfermedad, ya que como se menciono anteriormente, la evaluación histopatológica podría estar influenciada de manera subjetiva por el que realiza el examen (Northrup, N. 2003).

Estos marcadores se asocian al comportamiento y pronóstico de la neoplasia, y están siendo usadas para medir objetivamente la actividad proliferativa, estos son AgNOR, Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (ANPC) y Ki-67 (Vernau, W. 2005). Pero el que ha dado una mejor relación con el grado histológico es el AgNOR (Giraldo, G. 2003)

- **AgNOR (Regiones Organizadoras Nucleolares Argirofílica)**

El número y tamaño de las regiones organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNOR) determina indirectamente la tasa de proliferación celular, esto se debe a que el nucleolo varía de acuerdo a la necesidad de la célula de generar ribosomas, y como consecuencia incrementa la producción de proteínas reflejando así la actividad proliferativa de las células, para este caso el de los mastocitos neoplásicos (Simoes, J.1994). El recuento de AgNOR es obtenido por conteo de las regiones teñidas con nitrato de plata en el núcleo de 100 células y luego se calcula el número promedio por núcleo (Tabla N° 5) (Giraldo, G. 2003). El recuento de AgNOR ha sido correlacionado con el grado del mastocitoma y tiempo de supervivencia, habiéndose hallado que en altos conteos de AgNOR se relaciona a un mastocitoma de alto grado y a un periodo corto de supervivencia, es decir a un pronóstico desfavorable, y a un menor conteo se relaciona a un pronóstico favorable (Simoes, J.1994). El recuento de AgNOR debe ser relativamente interpretado ya que puede haber una variación interpatológica (Gieger, T. 2005), por este motivo el conteo de AgNOR debe ser interpretado sólo en conjunto con otros hallazgos, tales como el grado histológico del mastocitoma y otros indicadores importantes del mastocitoma (Simoes, J. 1994).

La técnica de AgNOR muestra ser factible, costo accesible y una herramienta confiable para estimar un pronóstico más objetivo para el mastocitoma.

Tabla N° 5 Numero de AgNOR para el Mastocitoma

Grado de Mastocitoma	N° AgNOR	
	Media	DS
Grado I	2.82	1.86
Grado II	3.18	1.78
Grado III	3.75	2.28

Fuente Giraldo, G. 2003

- **Otros marcadores**

Se han evaluado otros marcadores como el Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (ANPC), Ki-67 y el p53, pero los resultados obtenidos no han estado relacionados con el grado histológico, o con el comportamiento clínico del mastocitoma, o incluso no hay una medición estándar, por la que se pueda aplicar (Bergman, P. 2004).

2.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del mastocitoma puede ser relativamente sencillo. A simple vista se pueden observar algunas características clínicas que pueden orientar al médico veterinario tales como la presencia de una masa alopecica, pruriginosa, que aumenta y disminuye de tamaño periódicamente, pueden apoyar la sospecha clínica la cual se incrementa si durante la exploración se detecta el signo de Darier o una tendencia excesiva a la hemorragia.

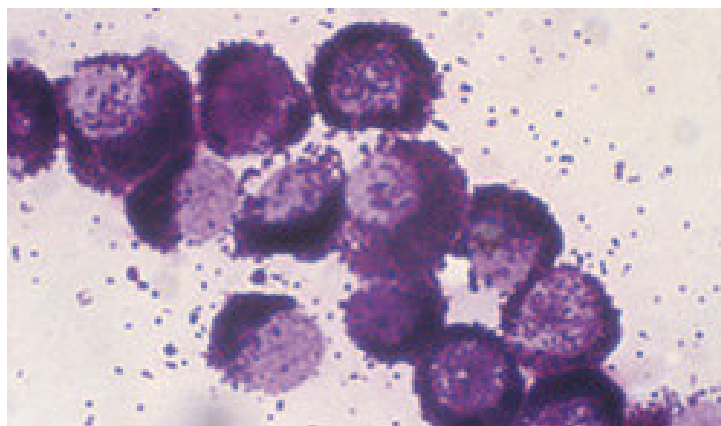
El diagnóstico se confirma realizando un examen citológico y/o histopatológico. Además de estas pruebas diagnósticas, todo animal con mastocitoma debe ser evaluado para determinar la extensión del proceso (Lemarie, J. 1995), mediante la realización de un hemograma completo para valorar la presencia de mastocitos en sangre circulante y si es necesario, debe realizarse una aspiración de médula ósea, otras pruebas es la determinación de sangre oculta en heces y búsqueda de metástasis, tanto a nivel regional evaluando ganglios linfáticos aumentados de tamaño mediante aspiración con aguja fina, como a distancia mediante la radiología y/o ecografía abdominal (Martinez, E. 2000).

2.8.1 Citológico a través de punción con aguja fina

El diagnóstico de mastocitoma se realiza mediante el estudio citológico de una muestra obtenida por aspiración con aguja fina (Macy, D. 1989), la muestra puede provenir del tumor, del ganglio afectado o de efusiones peritoneales si se trata de un mastocitoma visceral (De Souza, M 2001). El estudio citológico es un procedimiento diagnóstico muy útil en la mayor parte de los casos (Frimberger A. 1997). Sin embargo, no existen buenos resultados al correlacionar el grado citológico con el comportamiento biológico del mastocitoma (Baker, R. 2000), por lo que siempre será necesario establecer el grado histológico realizando una biopsia. Además, un factor extremadamente importante es la evaluación de los límites tumorales, información que no ofrece la citología.

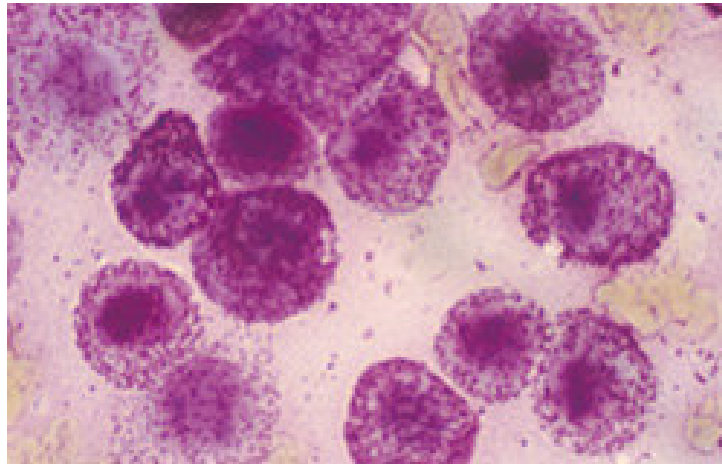
A pesar de sus limitaciones, se recomienda la obtención de muestras citológicas en todos los casos, ya que proporciona un diagnóstico rápido y fiable de mastocitoma y permite estimar, en cierta medida, el grado de diferenciación celular (Figuras 17, 18 y 19), de esta forma, podrá programarse el protocolo terapéutico más adecuado (Martínez, E. 2000).

Figura N° 17 Mastocitoma grado I. Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. (x100)



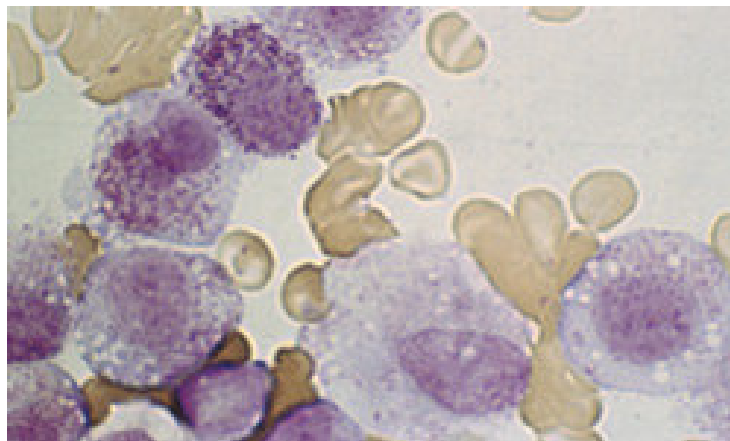
Fuente: Martínez, E. 2000

Figura N° 18 Mastocitoma grado II. Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. (x100).



Fuente: Martinez, E. 2000

Figura N° 19 Mastocitoma grado III. Aspiración con aguja fina. Tinción May-Grunwald-Giemsa. (x100).



Fuente: Martinez, E. 2000

2.8.2 Análisis histopatológico

Siempre es necesario realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico, definir el grado de diferenciación celular y evaluar la limpieza de los bordes quirúrgicos (Macy D. 1989). Se recomienda realizar biopsias excisionales terapéuticas (retirar toda la neoplasia) una vez que se conoce el diagnóstico mediante la evaluación citológica (Martinez, E. 2000).

Histológicamente, se distinguen tres grados de mastocitoma en función del nivel de diferenciación celular, criterios histológicos de malignidad (incluyendo índice mitótico) y características del estroma (Patnaik. A. 1984)

2.8.3 Métodos complementarios

Se requiere la utilización de otras pruebas complementarias para establecer la diseminación del mastocitoma en el organismo (Lemarie, J. 1995), son las siguientes:

- **EVALUACION GANGLIONAR REGIONAL**

Los ganglios normales en los caninos contienen células cebadas, por ende, su presencia no indica diseminación sistémica. Se demostró que cerca del 76% de los mastocitomas hacen metástasis al ganglio satélite en el momento del diagnóstico (Gieger, T. 2003). La linfadenopatía regional combinada con la presencia de numerosos mastocitos y eosinófilos en un paciente con mastocitoma cutáneo sugiere metástasis y requiere un tratamiento diferente al de la escisión sola. Como el mastocitoma suele localizarse en la zona corporal caudal puede ser difícil la aspiración ganglionar, por lo que se requiere de técnicas de imágenes para la evaluación de los ganglios sublumbar e ilíacos, si están aumentados de tamaño debería considerarse como resultado de metástasis (Lemarie, J. 1995).

- **FROTIS DE CAPA LEUCOCITARIA (FLOGISTICA)**

Los mastocitos circulantes se detectan mejor concentrándolos en la capa leucocitaria. La presencia de más de 2-3 mastocitos circulantes es sugestiva, pero inespecífica, de una difusión sistémica y en general se asocia con enfermedad avanzada. Los frotis de capa leucocitaria pueden emplearse para vigilar al paciente luego de la cirugía. La mastocitemia se relacionó con procesos inflamatorios agudos digestivos como la enteritis parvoviral y de la cavidad pleural en perros (Ogilvie, G. 1995).

- **ASPIRACION MEDULAR**

La presencia de mastocitos en médula ósea se considera sugestiva de difusión sistémica del mastocitoma y conllevaría a un pronóstico desfavorable. Se la juzga como más sensible que el frotis de capa leucocitaria para determinar la existencia de enfermedad sistémica, siendo la detección de más de 10 mastocitos/ 1000 células anormal en el perro (Ogilvie, G. 1995).

- **HEMOGRAMA COMPLETO**

La presencia de mastocitos circulantes en el hemograma es más frecuente en el gato que en el perro (Ogilvie, G. 1995). También se reconocieron resultados falsos positivos en procesos inflamatorios agudos. La eosinofilia y basofilia periféricas, en apariencia causadas por la liberación de factores quimiotácticos, son sugestivas de una diseminación sistémica. El hemograma puede mostrar anemia atribuida a úlceras digestivas, hiperesplenismo, secuestro esplénico, eritrofagocitosis por mastocitos o cobertura celular con anticuerpos (Lemarie, J. 1995).

- **PERFIL BIOQUIMICO**

Sirve a los efectos de una evaluación detallada del paciente geronte canceroso. En la mastocitosis humana hay hipocolesterolemia (mediada por la lipoproteína lipasa) (Lemarie, J. 1995).

En casos de mastocitoma visceral, la alteración en el perfil hepático, sería un indicativo de la infiltración de mastocitos neoplásicos a este órgano (Paz, N. 2005)

- **URIANALISIS**

Tiene la misma importancia que el perfil bioquímico. En la mastocitosis sistemática, se ha encontrado aumento de un metabolito metilado de la histamina. El urianálisis no suele detectar la glomerulonefritis que suele vincularse con el mastocitoma debido al depósito de inmunocomplejos (Ogilvie, G. 1995).

- **SANGRE OCULTA EN HECES**

Si la melena o sangre franca no se advierten a simple vista puede realizarse esta prueba. El resultado positivo sugiere neoplasia o ulceración digestiva si se descarta la parasitosis (Lemarie, J. 1995). Los resultados falsos positivos son comunes si la dieta contiene carne roja hasta 3 días antes del estudio (Ogilvie, G. 1995).

- **HISTOQUÍMICO**

AgNORs

- **INMUNOHISTOQUÍMICO**

Detección del Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (ANPC)

Ki-67

Detección de Encogen c-kit

Detección de Mdm2

- **ECOGRAFIA**

La ecografía también es aprovechable para reconocer metástasis y guiar la aspiración de zonas sospechosas. En general, la ecografía se considera más sensible, que la radiología para este propósito. Sato, (2004) realizó un estudio en doce perros con diagnóstico citológico e histopatológico de mastocitoma en cavidad abdominal, se hallaron las siguientes características:

Cambios hepáticos como el incremento de tamaño por la infiltración de mastocitos neoplásicos, una ecogenicidad difusa incrementada, y uno o más nódulos hipoecogénicos.

En el bazo se pueden observar uno o más nódulos hipoecogénicos y un incremento de tamaño.

En nódulos linfáticos: son hipoecogénicos con aumento de tamaño y redondeados.

En riñones presentan múltiples nódulos hipoecogénicos en la corteza que distorsionaba el contorno externo del riñón.

Aunque estos hallazgos no pueden ser generalizados para otras especies, la ecografía abdominal es considerada una herramienta útil para determinar la extensión de la enfermedad en animales con mastocitoma si es usado en conjunto con histopatológica y citología (Sato, A. 2004)

- **RADIOLOGIA**

A diferencia otras neoplasias, la metástasis pulmonar es poco común (Ogilvie, G. 1995). Pero cuando sucede, la infiltración intersticial difusa es más común que los nódulos discretos y puede ser esquiva en las placas radiográficas. Por tal motivo, los estudios del tórax no son una indicación rutinaria para valorar enfermedad metastásica excepto ver el estado ganglionar mediastinal y esternal. Las placas de abdomen sirven para valorar el tamaño ganglionar y aspecto de las vísceras. Los sitios habituales de metástasis son los ganglios ilíacos y sublumbares, hígado, bazo y riñones. En el perro los focos metastásicos asientan en el bazo e hígado en el 46 y 41% de los casos, respectivamente. En los gatos con la forma visceral el hallazgo más corriente es la esplenomegalia, debido a la infiltración difusa de mastocitos neoplásicos (Ogilvie, G. 1995).

2.9 TRATAMIENTO

La búsqueda del protocolo terapéutico más adecuado para tratar el mastocitoma canino es uno de los principales objetivos de la oncología veterinaria. Salvo en los mastocitomas bien diferenciados, localizados o de pequeño tamaño, el abordaje terapéutico de esta neoplasia suele tener como resultado un mayor índice de fracasos que de éxitos, con elevado porcentaje de recidivas, exacerbación de síntomas paraneoplásicos o, incluso, favorecer la diseminación del proceso (Martinez, E. 2000).

El tratamiento del mastocitoma canino involucra el uso de la cirugía, radioterapia y quimioterapia, individualmente o en combinación (Moore, 2005).

2.9.1 CIRUGÍA

La cirugía es la primera modalidad de tratamiento para la mayoría de mastocitomas, en la que se presentan masas solitarias y bien delimitadas (Gieger, T. 2005).

La cirugía es necesario realizarla con un amplio margen, mínimo de 3 cm. (lateral y en profundidad) con, al menos, la eliminación de un plano fascial por debajo de la neoplásia y debe incluir el ganglio regional si se sospecha la presencia de metástasis (Fox, L. 1998). Algunos autores emplean 5 cm de margen si la zona lo permite (Frimberger, A. 1997), aunque Fulcher, (2006) recomienda para mastocitomas de grado I y II realizar la extracción con 2 cm de margen ya que se logra los mismos resultados que los métodos anteriores pero se minimiza las complicaciones posquirúrgicas.

Con cirugías conservadoras, más del 50% de los mastocitomas recidivan (Macy, D. 1989), incluso, con cirugías agresivas, el índice de recidivas alcanza el 30% de los casos (Lemarie, J. 1995). Se recomienda reintervenir inmediatamente si los márgenes de la lesión muestran infiltración en el análisis histológico, ya que la cirugía es la única alternativa terapéutica capaz de proporcionar curación en los mastocitomas (Rogers, K. 1993). Una buena aproximación es evaluar los márgenes quirúrgicos mediante raspado y evaluación citológica de los bordes del tejido eliminado (en el acto quirúrgico), de forma que puedan realizarse márgenes más amplios si fuera necesario (Martinez, E. 2000).

Las complicaciones observadas luego de la cirugía se relacionan frecuentemente a mastocitomas de gran tamaño escasamente diferenciados, estas complicaciones incluyen hipotensión, edema y excesiva hemorragia durante la cirugía debido a la liberación de histamina y heparina contenidos en los gránulos de los mastocitos neoplásicos (Gieger, T. 2005). La administración de bloqueadores de H1 antes de la cirugía (difenhidramina 1 a 2 mg/kg SC 30 a 60 minutos antes de la cirugía) puede ayudar a reducir la degranulación de los mastocitos neoplásicos durante la cirugía.

2.9.2 RADIOTERAPIA

Los mastocitomas son considerablemente sensibles a la radioterapia incluso en dosis moderadas (Moore, A. 2005) Está indicado administrar radioterapia en los mastocitomas de grado I y II, en los que no se ha podido realizar una extirpación quirúrgica completa (Frimberger. A. 1997), proporcionando a largo plazo el control del mastocitoma en la mayoría de los casos (Al Sarraf R. 1996).

Aunque la terapia de radiación es más efectiva cuando el mastocitoma es microscópico (extracciones incompletas), se logra el control de la neoplasia a pesar de la grave enfermedad existente, es decir la terapia de radiación es una forma localizada de tratamiento y no impide la metástasis del mastocitoma o a su formación a distancia (La Due, T. 1998). Los efectos de la radiación dentro de la superficie local extrema son tales como la descamación húmeda y mucositis, son comunes y se resuelven al terminar la terapia (Gieger, T. 2005). Los efectos tardíos son infrecuentes y usualmente ocurre un año después de completado la terapia de radiación. Estos efectos pueden incluir la formación de un tumor secundario en el área de radiación, necrosis ósea y fibrosis del músculo en el área de tratamiento, aunque estas complicaciones son infrecuentes, son muy difíciles de tratar, en este tipo de paciente deben ser constantemente monitoreados (Gieger, T. 2005).

Sin embargo el rol de la terapia de radiación en perros con metástasis o mastocitomas de grado III no esta bien definido, reportes recientes sugieren un beneficio significativo combinando la cirugía, terapia de radiación y prednisona logrando intervalos de 1240 días libre de enfermedad (Chaffin K. 2002). Hahn, (2004) obtuvo una tasa de supervivencia 1 a 2 años en perros con mastocitoma de grado III con extracción incompleta sin evidencia de metástasis nodal y sistémica que fueron tratados con terapia de radiación.

En algunos casos, mastocitomas muy grandes no extraíbles son irradiados para intentar reducir el tamaño del tumor y disminuir los signos paraneoplásicos (Gieger, T. 2005). Pero en estos casos, deberían ser irradiados con extrema precaución porque podría ocurrir una rápida degranulación provocando

hipotencion, ulceración gastrointestinal y choque anafiláctico luego del tratamiento. Los bloqueadores de histamina y esteroides están indicados en estos pacientes para minimizar estos efectos (Gieger, T. 2005).

La braquiterapia es el tratamiento radioterápico, que consiste en la colocación de fuentes radiactivas encapsuladas dentro o en la proximidad de un tumor (distancia "corta" entre el volumen a tratar y la fuente radiactiva). Para el tratamiento de mastocitomas cutáneos la braquiterapia intersticial con iridium (Ir) 192 ha sido usada con adyuvante para extracciones quirúrgicas incompletas en perros (Northrup, N. 2004). La ventaja de este tipo de terapia es que la radiación es localizada en la piel y rodea el tejido subcutáneo, sin afectar los órganos vitales subyacentes (Gieger, T. 2005). Los casos son seleccionados, se limitan a neoplasias pequeñas, con extracción incompleta y localización superficial.

2.9.3 TRATAMIENTO INTRALESIONAL

- **Agua desionizada**

Se han descrito efectos positivos del tratamiento intralesional con agua desionizada para prevenir recurrencia de mastocitomas después de la extirpación quirúrgica, se emplea agujas de 26 g para inyectar el agua desionizada en la herida quirúrgica y tejido subcutáneo adyacente posteriormente, se inyecta intradermicamente a lo largo de los márgenes de la incisión (Grier, R.1995); no obstante, algunos autores consideran que este tratamiento retrasa la aplicación de otras modalidades terapéuticas más consolidadas y rechazan su utilización (Lemarie. J. 1995). Un trabajo publicado recientemente concluye que la administración de agua desionizada no prolonga los tiempos de remisión o supervivencia de los pacientes, por lo que no recomienda el empleo de esta modalidad terapéutica (Jaffe, M. 2000).

- **Corticosteroides**

El efecto de los corticoides es reducir marcadamente el número de mastocitos neoplásicos, el mecanismo exacto por el cual ejerce toxicidad en los mastocitos neoplásicos es desconocido, aunque puede ser similar a los efectos producidos sobre los linfocitos (Ogilvie, G. 1995).

Se recomienda el tratamiento intralesional ya que es mas efectivo que el tratamiento sistémico (triamcinolona a dosis de 1 mg/cm de diámetro tumoral cada 2 semanas) (Ogilvie. 1996).

2.9.4 QUIMIOTERAPIA

Está recomendado el empleo de la quimioterapia en casos de mastocitomas múltiples, con metástasis, casos de mastositis sistémica, neoplasias no operables o mastocitomas de grado III una vez extirpados, aunque los resultados obtenidos no suelen ser alentadores (Ogilvie, G. 1995).

El rol de la quimioterapia en el manejo del mastocitoma no ha sido bien definido, debido a que ha sido empleado en conjunto con otras modalidades de tratamiento para mastocitomas de alto grado, sea II y III en lugar de radioterapia para una extracción incompleta del tumor (Rassnick, K. 1999).

Varias drogas para quimioterapia han sido usadas en perros con mastocitoma, aunque, son pocos los estudios que han probado la eficacia individual de los agentes quimioterapeúticos en perros con mastocitoma visibles, por lo tanto la terapia combinada es la más efectiva (Gieger, T. 2005).

En primera instancia se emplea los corticoides que han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento del mastocitoma (Lemarie, J. 1995) Sin embargo, aunque la mayor parte de los animales manifiestan una respuesta positiva inicial, los tiempos de remisión suelen ser muy cortos. Una buena alternativa, en mastocitomas de gran tamaño, es el tratamiento con prednisona durante 10-15 días para disminuir el tamaño tumoral e intentar, en ese

momento, un abordaje quirúrgico más seguro (Ogilvie, G. 1995). Otros protocolos quimioterápicos evaluados emplean vinblastina, vincristina, asparaginasa clorambucilo o lomustina, combinados o no con prednisona, aunque los resultados son variables y no demuestran una alta eficacia (Tabla N° 6) (Davidson, D. 2000).

La quimioterapia mejora la calidad de vida y tiempo de supervivencia y puede hacer que mastocitomas inoperables acepten la cirugía y o la terapia de radiación (Gieger, T. 2005).

Tabla N° 6 Protocolo de tratamiento para el mastocitoma

Prednisona	
Semana N° 1	40 mg/m ² VO c/24 horas
Semana N° 2 y 3	20 mg/m ² VO c/24 horas
Semana N° 4 hasta la 20	10 mg/m ² VO c/24 horas
Para tumores que no responden a la prednisona, las siguientes drogas han sido probadas:	
Quimioterapia	
	Lomustina 70 mg/m ² VO una vez por semana
	Vinblastina 2 mg/m ² IV
	Vincristina 0.6 mg/m ² IV
	Asparaginasa 10,000 IU/kg IM o SC
	Clorambucil 2mg/m ² VO
Bloqueadores de H1	
	Difenhidramina 1 a 4 mg/kg VO cada 8 horas
Bloqueadores de H2	
	Cimetidina 5 a 10 mg/kg VO cada 8 horas o
	Famotidina 0.5 a 1 mg/kg VO cada 24 horas

Fuente Davidson. 2000

Cual sea la medida de tratamiento debe emplearse antihistamínicos (bloqueadores H1 y H2) para evitar o controlar el desarrollo de otros signos, como es la presentación de úlceras gastrointestinales (Berman, P. 2000).

Como se ha descrito a lo largo de esta revisión bibliográfica el comportamiento clínico del mastocitoma es impredecible, se debe considerar cada caso en particular y combinar las diferentes modalidades terapéuticas con el fin de conseguir un máximo de eficacia. No obstante, en muchas ocasiones, ningún tratamiento consigue erradicar la enfermedad durante un tiempo prolongado. Por ello, se considera que el mastocitoma canino sigue siendo un reto para el medico veterinario en la actualidad.

Consideraciones

Se debe considerar que estas sustancias quimioterapéuticas producen algunos efectos adversos, por ello se debe de evaluar al paciente, realizar algunos exámenes como el perfil hepático, hemograma, conteo de células blancas y plaquetas, antes y después de la aplicación de la quimioterapia. A continuación se describe los efectos adversos de las sustancias quimioterapéuticas usadas en el tratamiento del mastocitoma en caninos.

- Vinblastina, es mielosupresiva, debería realizarse un conteo de células blancas, al inicio y entre tratamiento (Moore, A. 2005).
- CCNU (Lomustina) puede producir trombocitopenia o daño hepático, se debe monitorear el recuento de plaquetas y perfil hepático antes de cada aplicación del tratamiento (Moore, A. 2005).
- Asparaginasa: Produce toxicidad no específica (aplasia o hipoplasia medular, anorexia), reacción inmunológica, pancreatitis hemorrágica aguda, disminución en la síntesis de proteína y el síndrome de lisis tumoral aguda

- Vincristina fue inicialmente usado para el tratamiento de mastocitoma, pero causa toxicidad gastrointestinal severa, por tal motivo ya no es recomendado en primera instancia el uso de esta droga (Moore, A. 2005).
- Prednisona tiene como efectos adversos toxicidad gastrica, inmunosupresion, polidipsia, poliuria y aumento de peso (Cotter, S. 2002)

3. CONCLUSIONES

1. El mastocitoma es una de las neoplasias más comunes en el perro, siendo la forma cutánea la más frecuente.
2. El mastocitoma tiende a afectar a perros de 8.5 años de edad.
3. El sexo no influye en la presentación del mastocitoma.
4. El Boxer tiene una alta incidencia para desarrollar mastocitoma, pero pueden tener un mejor pronóstico porque tienden a desarrollar mastocitomas diferenciados.
5. El grado histológico es el indicador más importante para predecir el pronóstico del mastocitoma.
6. El grado del mastocitoma influye en la diseminación de la neoplasia en el organismo. Los mastocitomas de grado III tienen un mayor potencial metastásico y una mayor tendencia a diseminarse produciendo mastocitosis sistémica que los de grado I ó II.
7. Pacientes con mastocitoma de grado I y II sobreviven más tiempo que los de grado III.
8. Mastocitomas localizados en la cavidad oral y digital poseen pronóstico desfavorable.

4. REVISIÓN BIBLIOGRAFÍA

1. Al Sarraf, R. 1996. A prospective study of radiation therapy for the treatment of grade 2 mast cell tumors in 32 dogs. J Vet Intern Med Vol. 10. p:376–378.
2. Alvarado, J. 1996. Estudio Histopatológico de tumores en piel de caninos. Tesis UNMSM. FMV.
3. Baker, R. 2000. The skin. En Baker, R, Lumsden, JH (ed): Color atlas of cytology of the dog and cat. Mosby, San Luis. pp: 39-70
4. Bergman, P. 2004. Correlationo histologic grading of canine mast cell tumors with Ki67/PCNA/AgNOR/c-kit scores: 38 cases (2002-2003). Veterinary Cancer Society. Vol. 2. N° 2. P:98.
5. Bookbinder, P. 1992. Determination of the number of mast cells in lymph node, bone marrow, and buffy coat cytologic specimens from dogs. Journal American Veterinary Medical Association. Vol. 200. N° 11. p: 1648-1650.
6. Carberry, C. 1987. Mast cell tumor in the mandibular salivary gland in a dog. Cornell Vet. Vol. 77. N° 4. p: 362-366.
7. Chaffin, K. 2002. Resuls of radiation therapy in 19 dogs with cutaneous mast cell tumor and regional lymph node matastasis. Veterinary Radiology & Ultrasound. Vol. 43. N° 4. P:392.
8. Cotter, S. 2002. Current Chemotherapy in Oncology. Tufts University, School of Veterinary Medicine North Grafton, MA. P: 1-28.
9. Couto C. 2000. Tumores de células cebadas en perros y gatos. En: Medicina interna de animales pequeños. Interamericana. 2da edición. p.1226-1230.

10. Dahm, R. S. 2001. Mast cell disease in dogs and cats: An overview. College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens. <http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/dahm/Index.htm>.
11. Davidson, G. 2000. Providing Positive outcomes through compounding for animal cancer patients. International Journal of Pharmaceutical Compounding. Vol. 4. N° 4. p: 266.
12. Davol, P. 2000. Veterinary Oncology and the dog. <http://www.labbies.com/cancer2.htm>
13. De Souza, M. 2001. Peritoneal effusion in a dog secondary to visceral mast cell tumor : A case report. Vol. 45. N° 1. p:89-92.
14. Dobson, J. (1988). A clinical approach to the management of skin tumours in the dog and cat. In Practice, 10: 55-68
15. Doliger, S. 2003. VADE-MECUM de Cancérologie Vétérinaire. Editions MED`COM. P: 132-139
16. Eckersley, G. 1989. An expansile secondary hypophyseal mastocytoma in a dog. JSAVA. Vol. 60. N° 2. p:113-116.
17. Frimberger A. 1997. Radiotherapy of incompletely resected, moderately differentiated mast cell tumors in the dog: 37 cases (1989–1993). JAAHA 320–324,
18. Fulcher, R. 2006. Evaluation of a two-centimeter lateral surgical margin for excision of grade I and grade II cutaneous mast cell tumors in dog. Journal American Veterinary Medical Association. Vol. 228. N° 2. p: 210-215.
19. Gázquez, A. 1991. Patología Veterinaria. Interamericana Mc Graww-Hill. Primera edición. España. P: 442.

20. Gieger, T. 2005. Clinical Management of Mast Cell Tumors in Dogs. Compendium Vet. Artículo 4. p:56-68.
<http://www.compendiumvet.com/>
21. Gieger, T. 2003. Biologic behavior and prognostic factors for mast cell tumors of the canine muzzle: 24 cases (1990-2001). Journal of Veterinary Internal Medicine. Vol 17. N° 5. p: 687-692.
22. Giraldo, G. 2003. Caracterización de las regiones organizadoras nucleolares coloreadas con plata (AgNOR) en tumores cutáneos caninos. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias. Vol. 16. N° 2. p: 132-138.
23. Giuseppe, C. 2003. Mastocitoma Multicentrico In Un Pitbull. Associazione Italiana Patologi Veterinari. P:66.
24. Grier, R. 1995. Mast cell tumour destruction in dogs by hypotonic solution. J Small Anim Pract 36:385–388,
25. Hahn, K. 2004. Efficacy of radiation therapy for incompletely resected grade III mast cell tumors in dogs: 31 cases. JAVMA Vol. 224 N° 1 p:79–82,
26. Jaffe, M. 2000. Deionised water as an adjunct to surgery for the treatment of canine cutaneous mast cell tumours. J. Sm. Anim Pract., 47: 7-11
27. Kiupel, M. 2005. Impact of tumour depth, tumour location and multiple synchronous masses on the prognosis of canine cutaneous mast cell tumours. Journal of veterinary medicine. Vol. 52. N° 6. P: 280.
28. La Due, T. 1998. Radiation therapy for incompletely resected canine mast cell tumors. Veterinary Radiology & ultrasound. Vol. 39. N° 1. p: 57.

29. Lee, T. 1992. Veterinary Dermatopathology: a macroscopy and microscopy evaluation of canine and feline skin disease. Mosby. California. P:470-473.
30. Lemarié, J. 1995. Mastocitoma. Universidad Estatal de Lousiana. Compendium Continuing Education. Vol. 4, N° 1.
http://www.seleccionesveterinarias.com/articulos/art4_1.htm
31. Lizárraga, I. 1998. Farmacología Clínica de los Antihistamínicos en Medicina Veterinaria. Revista Veterinaria México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México. Vol. 29. N° 4. p:369-383.
32. Macy, D. 1989. Mast cell tumors. En Withrow SJ Maceren
33. Marino, D. 1995. Evaluation of dogs with digit masses: 117 cases. JAVMA. Vol. 207. N° 6. p:726-728
34. Martínez, E. 2000. Mastocitoma cutáneo canino: un reto para el veterinario. Profesión Veterinaria. Vol. 12, N° 47.
http://www.colvet.es/Madrid/revista/may_jun_00/casoclinico.htm
35. McEntee, M. 2001. Current Management Recommendations for Canine Mast Cell Tumors. Atlantic Coast Veterinary Conference.
<http://www.vin.com/VINDBPub/SearchPB/Proceedings/PR05000/PR00390.htm>
36. Moore, A. 2005. Cutaneous Mast Cell Tumors in Dogs. 30th World Congress of the World Small Animal Veterinary Association.
37. Moore, L. 2002. Spinal Mast cell tumor in a dog. Journal of the American Animal Hospital Association. Vol 38. N° 1. p:67-70.

38. Moulton, J. 1978. Tumors in domestic animals. Second edition. P: 26-31.
39. Murphy, S. 2003. Mast Cell tumours. British Small Animal Veterinary Association Manual of canine and feline oncology. Segunda edicion. P: 161-167.
40. Naganobu, K. 2000. Mast cell tumor in the nasal cavity of a dog. Journal Veterinary Medicine Science. Vol. 62. N° 9. p: 1009-1011.
41. Northrup, N. 2004. Iridium 192 Interstitial brachytherapy as adjunctive treatment for canine cutaneous mast cell tumors. Journal of the American animal hospital association. Vol. 40. N° 4. p: 309-315.
42. Northrup, N. 2003. Variation among pathologists in histopathologic grading of canine cutaneous mast cell tumors. Proc. 23. Vet Cancer Society. Vol. 73.
43. Ogilvie, G. 1995. Mast Cell tumors. In: Managing the Veterinary Cancer Patient: A Practice Manual. Trenton: Veterinary Learning Systems. p: 503-514.
44. O'Keefe, D. 1990. Canine mast cell tumors. Vet. Clin. North Am., 20: 1105-1115
45. Paz, N. 2005. Mastocitoma cutáneo: dos casos en una familia de perros Boxer. Universidad del Centro Prov. Buenos Aires. Facultad ciencias veterinarias.
46. Patnaik, A. 1982. Extracutaneous mast cell tumor in the dog. Veterinary Pathology. Vol. 19. N° 6. p:608-615.
47. Patnaik, A. 1984. Canine cutaneous mast cell tumor: morphologic grading and survival time in 83 dogs. Veterinary Pathology. Vol. 21. N° 5. p: 469-474.

48. Prink, A. 2005. The biologic behavior of mast cell tumors in pug dogs. Vol. 3. N° 1. p:51.
49. Pulley, L. 1990. Tumors of the skin and soft tissues. En: Tumors in domestic animals (Moulton J.E ed.) Third edition. University of California Press. p. 38-43.
50. Rassnick, K. 1999. Treatment of canine mast cell tumors with CCNU (lomustine). J Vet Intern Med 13:601–605.
51. Rech, R. 2004. Mastocitoma cutaneo canino: Estudio de 45 casos. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. Vol. 54. N° 4. p:441-448.
52. Rioseco, H. 1976. Mastocitoma en perros. Arch. Med. Vet. Vol. 9. N° 1. p: 58-61.
53. Rogers, KS (1993). Common questions about diagnosing and treating canine mast cell tumors. Vet. Med., 88: 246-250
54. Roit, IM. 1992. Inmunología. Salvat. Segunda edición. Barcelona
55. Sato, A. 2004. Ultrasonographic findings in abdominal mast cell disease: a retrospective study of 19 patients. Veterinary Radiology & Ultrasound. Vol. 45. N° 1. p: 51
56. Scott, D. 2002. Tumores neoplásicos y no neoplásicos en: Dermatología en pequeños animales. 6ta edición. Intermédica. p.1367-1376.
57. Seguin, B. 2001. Clinical outcome of dogs with grade II mast cell tumors treated with surgery alone: 55 cases (1996-1999). Vol. 218. N° 7. p: 1120-1123.
58. Sfiligoi, G. 2005. Outcome of dogs with mast cell tumors in the inguinal or perineal region versus other cutaneous locations: 124 cases (1990-

- 2001). Journal of the American veterinary medical association. Vol. 226. N° 8. p: 1368-1374.
59. Simoes, J. 1994. Prognosis of canine mast cell tumors: a comparison of three methods. Veterinary Pathology. Vol. 31. N° 6. p: 637-647.
60. Soberanes, F. 2001. Acercamiento al paciente con cancer y syndrome paraneoplásico. Curso de Oncología en Pequeñas Especies. Las Asociaciones de Medicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y los Colegios de Medicos Veterinarios Zootecnistas del Area Metropolitana de la Cd. De México.
<http://www.ammvepe.com/oncologia/acercamiento.html>
61. Steffey, M. 2004. Ureteral mast cell tumor in a dog. Journal of the American animal hospital association. Vol. 40. N° 1. p: 82-85.
62. Takahashi, T. 2000. Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). Journal of the American veterinary medical association. Vol. 216. N° 2. p: 222-226.
63. Tizard, I. 1992. Inmunología Veterinaria. Interamericana McGraw-Hill. Cuarta edición. p:380-391.
64. Turrel, J. 1988. Prognostic factors for radiation treatment of mast cell tumor in 85 dogs. Journal of the American veterinary medical association. Vol. 193. N° 8. p: 936-940.
65. Vernau, W. 2005. The Use of Immunocytochemistry in the Diagnosis of Neoplasia. 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC. Italia. P:3.
66. Weisse, C. 2002. Recurrence rates and sites for grade II canine cutaneous mast cell tumors following complete surgical excision. Journal of the American Animal Hospital Association. Vol. 38. N° 1. p:71-73.

5. ANEXOS

Anexo N° 1 Mediadores importantes liberados por los mastocitos en las reacciones de hipersensibilidad tipo I

Factores vasoactivos	Histamina Serotonina Leucotrienos (C4 y D4) Prostaglandina
Activadores	Factor activante plaquetario Tryptasa Calicreínas (cininas)
Quimioattractivos	Factor quimiotáctico de eosinófilos Factor quimiotáctico de neutrófilos Leucotrieno B4
Anticoagulantes	Heparina Sulfato de condroitina E

Fuente Tizard, 1992

Anexo N° 2 Protocolo de tinción con Azul de Toluidina

Colorante para tinción nuclear y para visualización de la metacromasia en cortes histológicos

Merck art. nro. 1.15930 Azul de toluidina O Certistain® (25 g)

Colour Index No. C.I. 52040

Colour Index Name: Basic blue 17

Principio

El azul de toluidina es uno de los colorantes de tiazina, que son muy adecuados para tinción nuclear de material histológico. Con azul de toluidina O se puede visualizar la metacromasia, que indica una localización especialmente densa (distancia inferior a 0,4 nm) de valencias negativas del tejido. La visualización se consigue con soluciones diluidas de colorante que solamente contienen monómeros de colorante, que se adicionan a las valencias negativas unidas por enlace sencillo. Se observan coloraciones metacromáticas en mucopolisacáridos, especialmente en glándulas mucíparas sulfatadas, cartílagos, células caliciformes y gránulos de mastocitos.

Material

Cortes parafínicos

Reactivos: Merck art. nro. 1.15930 Azul de toluidina O (C.I. 52040) Certistain®
25 g

Preparación

Solución de azul de toluidina O

Disolver 0,1 g de azul de toluidina O Certistain® en 100 ml de agua destilada.

Protocolo de tinción

Tinción nuclear/tinción de conjunto

Etapa	Tiempo
Desparafinar los cortes de la manera habitual y rehidratar. Enjuagar en agua destilada. Teñir en solución de azul de toluidina O Enjuagar en agua destilada Montar en glicerina. 0 para preparados permanentes: 2 x etanol del 95% 2 x etanol del 100 % aclamar en xileno y montar con Entellan® Nuevo	1 min. 10-20 minutos 1 min. 1 min. en cada caso 1 min. en cada caso

Resultado

Núcleos azul oscuro

Tejido azul

Metacromasia

Etapa	Tiempo
Desparafinar los cortes de la manera habitual y rehidratar. Enjuagar en agua destilada. Teñir en solución de azul de toluidina O (o en solución al 0,01%) Enjuagar en agua destilada Montar en glicerina y bordear el cubreobjetos con laca para uñas incolora. 0 para preparados permanentes: 2 x etanol del 95% 2 x etanol del 100 % aclamar en xileno y montar con Entellan® Nuevo	1 min. 1-2 minutos (5-10 min) 1 min. 1 min. en cada caso 1 min. en cada caso

Resultado

Núcleos y citoplasma ortocromático - azul

Diversos hidratos de carbono ácidos* metacromático - rosa a rojo o violeta

*Visualización metacromática de tejido conjuntivo, mucosidades, sustancias básicas de cartílagos, gránulos de mastocitos, muchas sustancias mucínicas epiteliales.